

Современные возможности медикаментозного лечения диабетической ретинопатии

М.Н. Колединцев, О.А. Бородовицына

Кафедра глазных болезней МГМСУ, ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологий

Резюме

Лечение ДР требует компенсации комплекса биохимических и патофизиологических изменений (локальных и системных), происходящих в глазу при сахарном диабете. Авторы обсуждают различные подходы и фармакологические группы препаратов, использующихся в лечении ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, лечение.

Abstract

Modern possibilities of medicament treatment of diabetic retinopathy (DR)

M.N. Koledintsev, O.A. Borodovitsyna

Department of Eye Diseases of MGMSU, FGU «MNTK «Eye Microsurgery» named after Fedorov S.N. of Rosmedbiotechnology»

Treatment of diabetic retinopathy requires compensation of complex biochemical and pathophysiological changes, local and systemic. Authors discuss various approaches and pharmacological groups of drugs which are used in the treatment of DR.

Keywords: diabetic retinopathy, treatment.

Реабилитация пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) остается одной из наиболее актуальных и трудноразрешимых проблем офтальмологии. ДР является основной причиной слепоты среди взрослого населения.

Большинство исследователей признают ведущую роль лазеркоагуляции сетчатки в лечении пациентов с ДР. Однако нельзя забывать, что лазеркоагуляция, даже при успешном проведении, может оказывать существенное влияние на функции органа зрения. Показаниями для выполнения лазеркоагуляции являются, как правило, препролиферативная и пролиферативная ДР.

Таким образом, главная «точка приложения» медикаментозной терапии ДР – начальные проявления неproлиферативной ретинопатии. Кроме того, многие авторы отмечают важность консервативной терапии ДР в качестве средства, повышающего эффективность лазерного лечения или снижающего вероятность его негативных последствий. В любом случае именно консервативная терапия является основой компенсации комплекса биохимических и патофизиологических изменений, происходящих в глазу при сахарном диабете (СД).

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы позволяет выделить следующие основные направления консервативной терапии ДР:

- компенсация СД и сопутствующих системных метаболических нарушений:
 - углеводного обмена;
 - артериального давления (АД) (блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы);
 - липидного и белкового обмена (витамины А, В₁, В₆, В₁₂, В₁₅, фенофибраты, анаболические стероиды);
- коррекция метаболических процессов сетчатки:
 - антиоксидантная терапия;
 - активаторы метаболизма нервной ткани;
 - ингибиторы альдозоредуктазы;
 - блокаторы ангиогенеза;
- коррекция нарушений сосудистой системы и реологии крови:
 - средства, улучшающие реологию крови;
 - сосудорасширяющие средства;
 - ангиопротекторы;
 - средства, улучшающие состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки.

- средства, улучшающие реологию крови;
- сосудорасширяющие средства;
- ангиопротекторы;
- средства, улучшающие состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки.

Данный перечень постоянно пополняется и обновляется. В него включены как известные группы, представленные довольно широким спектром препаратов, так и новые, перспективные направления.

Компенсация СД и сопутствующих системных метаболических нарушений

Безусловной основой любого лечения ДР (как консервативного, так и хирургического) является компенсация СД и сопутствующих метаболических нарушений – белкового и липидного обмена.

Основой профилактики и лечения ДР является **оптимальная компенсация углеводного обмена**. При СД 1-го типа приемлемым считается уровень гликемии натощак до 7,8 ммоль/л, а содержание гликозилированного гемоглобина HbA1c – до 8,5–9,5%. При СД 2-го типа уровень гликемии может быть несколько выше с учетом самочувствия больного.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). К этой группе относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые препятствуют превращению ангиотензина I в ангиотензин II, а также стабилизируют калликреин-кининовую систему. По результатам исследования EUCLID, применение ингибитора АПФ лизиноприла позволило в 2 раза уменьшить риск прогрессирования ретинопатии и на 1/3 сократить количество ее новых случаев в течение 2-х лет наблюдения.

Кроме эффективности лизиноприла, изучается эффективность применения других ингибиторов АПФ (каптоприла, фозиноприла, периндоприла и др.).

Также для коррекции липидного и белкового обмена ряд авторов рекомендует применять витамины А, В₁, В₆, В₁₂, В₁₅, фенофибраты и анаболические стероиды.

Известны данные, что фенофибраты помимо коррекции гипертриглицеридемии и смешанной дислипидемии могут ингибировать экспрессию VEGF рецепторов и неоваскуляризацию, а также обладают антиоксидантной, противовоспалительной и нейропротективной активностью.

Коррекция метаболических процессов сетчатки

Антиоксиданты. На ранних стадиях ДР была отмечена выраженная активация перекисного окисления липидов [3], в результате чего автором был получен положительный эффект от применения токоферола (1200 мг в день).

Положительный эффект был показан при применении и комплексной антиоксидантной терапии – системной (альфа-токоферол) и местной (глазные лекарственные пленки с эмоксипином) [7], и терапии мексидолом [2].

Клинические результаты нескольких двойных слепых плацебо контролируемых исследований при ДР подтвердили фармакологический эффект препарата комплексного действия Танакан в виде улучшения состояния сетчатки и повышения остроты зрения [15]. В исследовании, проведенном Л.К. Мошетовой с соавт. (2006), после лечения Танаканом наблюдалась положительная динамика состояния глазного дна в виде уменьшения отека сетчатки, частичного или полного рассасывания кровоизлияний. Применение антиоксидантов Антоциан форте, Миртиллене форте, Стрикс и Танакан у больных с непролиферативной ДР с макулопатией позволило уменьшить отек сетчатки, количество твердых экссудативных очагов и сохранить стойкую стабилизацию в течение длительного периода.

Активаторы метаболизма нервной ткани. С 1983 г. проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований по применению пептидных биорегуляторов при ДР [9,10]. Пептидные биорегуляторы регулируют процессы метаболизма в сетчатке, обладают антиагрегационным и гипокоагуляционным действием и антиоксидантной активностью (Н.А. Гаврилова, 2004).

Ингибиторы альдозоредуктазы. Перспективным представляется использование для лечения ДР ингибиторов альдозоредуктазы – фермента, который участвует в метаболизме глюкозы по полиоловому пути с накоплением в инсулиннезависимых клетках сорбитола. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что ингибиторы альдозоредуктазы тормозят дегенерацию пероцитов при ретинопатии.

Прямые ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Еще одним перспективным направлением в лечении ДР представляется применение прямых ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Как известно, VEGF-фактор запускает патологический рост новообразованных сосудов, геморрагии и экссудацию из сосудов сетчатки.

Интраокулярное введение anti-VEGF фактора может быть эффективным в начальных стадиях ДР и уменьшать макулярный отек или ретикулярную неоваскуляризацию. В настоящее время доступно 4 anti-VEGF агента: пегалтапмиб содиум, ранибизумаб, бевацизумаб, афлиберцепт.

Средства, улучшающие реологию крови. Увеличение агрегации тромбоцитов при ДР является доказанным. Однако применение дезагрегантных препаратов, как было неоднократно отмечено, может привести к появлению свежих или прогрессирующим имеющимся кровоизлияниям [1,7]. В исследовании ETDRS показано несколько меньшее прогрессирование ретинопатии в группе, получавшей

ацетилсалициловую кислоту в течение 3-х лет, в сравнении с группой плацебо. Также ряд авторов рекомендует применение низкомолекулярного гепарина, ферментов тромболитического действия (гемазы и плазминогена) [6].

Сосудорасширяющие средства в настоящее время рекомендовано использовать дифференцированно и с осторожностью. Имеется положительный опыт применения ксантинола никотината [4] для коррекции гемореологических нарушений при ДР и нормотоническом и гипертоническом типах нейроваскулярной реакции. Однако многими авторами подчеркивалась возможность усугубления экссудативных и геморрагических изменений сетчатки при применении сосудорасширяющих средств.

Ангиопротекторы. Средства, укрепляющие сосудистую стенку, препятствуя ее повышенной проницаемости, являются достаточно многочисленной группой среди препаратов, применяемых для лечения ДР. Из этой группы использовались рутин и его производные, витамин Е, аскорбиновая кислота, доксиум (добесилат кальция). При длительном приеме препаратов этой группы (4–8 мес. и более) авторы отмечали частичную резорбцию ретикулярных геморрагий.

Коррекция состояния эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки представляется одним из наиболее перспективных направлений с точки зрения терапии ранних стадий ДР и профилактики прогрессирования данного заболевания.

В развитии ДР значительную роль играет состояние эндотелия и базальной мембраны сосудистой стенки. В патогенезе ранних стадий ДР важное значение имеет нарушение синтеза гепаран-сульфата – гликозаминогликана, входящего в состав базальной мембраны и образующего активный поверхностный слой клеток эндотелия сосудов сетчатки. Это нарушение приводит к дисфункции эндотелия и базальной мембраны, что обуславливает изменения на глазном дне.

При восполнении содержания гепаран-сульфата в структуре сосудов на ранних стадиях развития патологии возможно восстановление нарушенной проницаемости сосудистой стенки и предотвращение дальнейшего развития ее нарушений (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2000).

В последние годы появилось множество сообщений о применении в лечении ДР препарата **Сулодексид** (Вессел Дуэ Ф, Alfa Wassermann) из группы гликозаминогликанов (ГАГ), состоящего из гепариноподобной фракции (80%) и дерматин-сульфата (20%).

Сулодексид при ДР оказывает комплексное действие:

- выраженное ангиопротекторное – восстановление электрического заряда базальной мембраны и целостности сосудистой стенки;

- антитромботическое;
- фибринолитическое;
- антигипертензивное [15].

Установлено, что у пациентов с непролиферативной и препролиферативной ДР применение Сулодексида оказывало положительный стойкий (при повторяющихся курсах лечения) эффект [5,14]. Еще более выраженный эффект был получен при применении Сулодексида в комплексе с проведением лазерной коагуляции [5].

В заключение следует подчеркнуть, что успешное лечение ДР является сложной задачей, требующей тесного сотрудничества разных специалистов – эндокринолога, терапевта и офтальмолога. При этом принципиально важным представляется компенсация комплекса биохимических и патофизиологических изменений (локальных и системных), происходящих в глазу при СД.

Литература

1. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия. Клинические рекомендации «Офтальмология–2006» / Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2006. С. 139–163.
2. Галилеева В.В., Киселева О.М. Применение антиоксиданта мексидола у больных с диабетической ретинопатией: Тез. докл. на VII съезде офтальмологов России. Ч. 2. М., 2000. С. 425–426.
3. Евграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 47 с.
4. Ильенков С.С., Вайник Д.Е. Изменения гемореологических показателей у больных диабетической ретинопатией и медикаментозные способы их коррекции: Тез. докл. на VII съезде офтальмологов России. Ч. 1. М., 2000. С. 313–314.
5. Ищенко И.М., Миленькая Т.М. Эффективность применения препарата Вессел Дуэ Ф у больных сахарным диабетом с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией // Эндокринология. 2009. № 3. С. 82–86.
6. Крутенков О.А., Евграфов В.Ю. Влияние локального введения тромболитиков и эмксипина на остроту зрения и показатели периметрии у больных диабетической ретинопатией: Материалы II Евро–Азиатской конференции по офтальмохирургии. Ч. 2, разд. 6–12. Екатеринбург, 2001. С. 326–327.
7. Смирнова Н.Б. Прогноз и лечебная тактика на ранних стадиях диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. 29 с.
8. Сорокин Е.Л. Оптимизация лечения манифестных форм диабетической ретинопатии: Материалы II Евро–Азиатской конференции по офтальмохирургии. Ч. 1, разд. 1–5. Екатеринбург, 2001. С. 184–185.
9. Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 20 с.
10. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Биорегуляторные пептиды в лечении диабетической ретинопатии: Тез. докл. На VII съезде офтальмологов России. Ч. 1. М., 2000. С. 335.
11. Chaturvedi N., Sjolie A.–K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes // *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 28–31.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment of diabetic retinopathy. ETDRS Report No 8 // *Ophthalmology*. 1991. V. 98. P. 757–765.
13. Mayer–Davis E.J., Bell R.A., Reboussin B.A., Rushing J., Marshall J.A., Hamman R.F. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy. The San Luis Valley Diabetes Study // *Ophthalmology*. 1998. Vol. 105. P. 2264–2270.
14. Rubbi F. et al. The effects of sulodexide on diabetic retinopathy. *Min–erva Cardioangio*. 2000. P. 48.
15. Strojil J. Sulodexid. *Remedia*. 2006. N 16. P. 376–381.
16. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicentre randomized controlled clinical trial // *Diabetes*. 1989. Vol. 38. P. 491–498.
17. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) programme // *Diabetes & Metabolism*. 2001. Vol. 27, suppl. 2. P. 2S4.